

Studien in der Thiazolreihe

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JÖRG OSTERTAG

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1948



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Studien in der Thiazolreihe

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JÖRG OSTERTAG

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

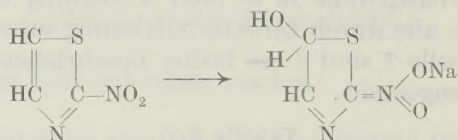
1948

Im Zusammenhang mit strukturehemischen Untersuchungen interessierten wir uns für 2-Nitrothiazolverbindungen. Wie wir fanden, lässt sich die von *Sandmeyer*¹⁾ angegebene und von anderen Autoren²⁾³⁾ verbesserte Überführung von aromatischen Aminoverbindungen in die entsprechenden Nitroverbindungen durch Reaktion der Diazoniumsalze mit Natriumnitrit in Gegenwart von Cu- oder Co-Komplexsalzen auf das 2-Aminothiazol und dessen Homologe übertragen. Man erhält so die in Tabelle 2 aufgeführten 2-Nitrothiazolverbindungen.

Tabelle 2.

Ausgangsmaterial	Smp.	Nitrothiazol	Smp.
2-Aminothiazol	90 ⁰	2-Nitrothiazol	75 ⁰
2-Amino-4-methylth.	42 ⁰	2-Nitro-4-methylth.	38 ^{c4)}
2-Amino-5-methylth.	96 ⁰	2-Nitro-5-methylth.	61 ⁰

Als charakteristische Eigenschaft dieser 2-Nitrothiazolverbindungen ist das Verhalten gegen Alkalien zu erwähnen. Die Lösungen der Nitrokörper in wässriger NaOH oder methylalkoholischer KOH sind alle tiefrot gefärbt, ein Phänomen, das auch bei anderen Nitroverbindungen beobachtet wurde⁵⁾ und in Anlehnung an die Formulierung von *Meisenheimer*⁶⁾ wohl als Salzbildung unter Entstehung einer chinoiden Struktur zu verstehen ist.



Auffällig ist, dass nur beim 2-Nitrothiazol mit methylalkohol. KOH sofort (bei Anwendung wässriger NaOH nach einiger Zeit) Rotfärbung eintritt, während beim 2-Nitro-4-(5-)methylthiazol zunächst intensive Blaufärbung beobachtet wird. Diese geht nach längerem Stehen oder schneller bei gelindem Erwärmen über Violett in Rot über. Auf Zusatz von Säuren zur blauen oder roten Lösung tritt sofort Umschlag nach Hellgelb bzw. Hellorange ein.

Löst man 1 g 2-Nitrothiazol oder 0,5 g 2-Nitro-5-methylthiazol unter gelindem Erwärmen in wässriger 2-n. NaOH, so kann man auch nach mehrstündigem Stehen durch Ansäuern der tiefroten Lösung mit Salzsäure und Ausäthern 70 bzw. 80% des Ausgangsmaterials zurückgewinnen. Die rote alkalische Lösung ist hingegen nicht mit

¹⁾ *T. Sandmeyer*, B. **20**, 1494 (1887).

²⁾ *A. Hantzsch und I. W. Blagden*, B. **33**, 2544 (1900).

³⁾ *H. H. Hodgson und Mitarbeiter*, Soc. **1944**, 22; **1947**, 127.

⁴⁾ Über Darstellung und Eigenschaften dieses Körpers wird später berichtet.

⁵⁾ Vgl. *N. V. Sidgwick*, The Organic Chemistry of Nitrogen, S. 259.

⁶⁾ *J. Meisenheimer*, A. **323**, 205 (1902).

Äther extrahierbar. Die Farberscheinungen der von uns neu dargestellten Nitroverbindungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für die Reaktion genügen einige mg Substanz.

Tabelle 3.

2-n. NaOH oder 30-proz. methyl- alkohol. KOH	2-Nitrothiazol	2-Nitro-4- methylthiazol	2-Nitro-5- methylthiazol
sofort	1)	intens. blau	
nach 3 Min.		violett	schwach grün ²⁾
auf 50° erw.	violettrot	dunkelviolett	stark grünblau ²⁾
nach 2 Min.	weinrot	dunkelviolett	violettrot
auf 80° erw.	dunkelrot	dunkelrot	dunkelrot
Konz. HCl	schw. orange	orange	schwach gelb
2-n. NaOH	dunkelrot	dunkelrot	schwach rot
HCl	gelb	gelb	gelb

Zum Vergleich prüften wir noch das Verhalten einiger Thiazolverbindungen mit 5-ständiger Nitrogruppe, nämlich 2-Amino-5-nitrothiazol (I)³⁾⁴⁾, 2-Brom-5-nitrothiazol (II)³⁾ und 2-Oxy-5-nitrothiazol (III)⁵⁾, gegen wässrige 2-n.NaOH. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, sind die Färbungen dieser 5-Nitrothiazolverbindungen, soweit sie überhaupt auftreten, nicht so intensiv wie die der 2-Nitroderivate.

Tabelle 4.

2-n. NaOH	I	II	III
sofort	intensiv rot ⁶⁾	—	—
NaOH-Überschuss	gelb	—	—
auf 50° erw.	gelb	—	schwach orange
Konz. HCl	schwach gelb	—	gelb

Auch diese Färbungen verschwinden auf Zusatz von Säure, in einem Fall auch auf Zusatz von überschüssiger Natronlauge.

Da eine Aminogruppe in 2-Stellung des Thiazolkerns in Analogie zur Benzolreihe neu eintretende Substituenten in die 5-, d. h. *p*-Stellung dirigiert⁷⁾, war es von Interesse, zu prüfen, ob eine 2-Nitrogruppe im Thiazol sich ebenfalls wie in der Benzolreihe verhält, d. h. in die

¹⁾ Mit methylalkohol. KOH sofort schwach rot.

²⁾ Wird beim Verdünnen mit Wasser rein blau.

³⁾ K. Ganapathi und A. Venkataraman, l. c.

⁴⁾ Eine Orangefärbung wurde auch von Ganapathi, l. c., beim Acetylderivat dieser Verbindung auf Zusatz von NaOH oder NH₃ beobachtet.

⁵⁾ Dargestellt von Hrn. H. v. Babo; wird später publiziert.

⁶⁾ Nur in der unmittelbaren Umgebung der noch ungelösten Substanz.

⁷⁾ Vgl. H. Erlenmeyer und H. Kiefer, Helv. **28**, 985 (1945).

m- oder 4-Stellung dirigiert. Versuche, 2-Nitrothiazol zu nitrieren, zu sulfonieren oder zu bromieren, gelangen jedoch nicht, das Nitrothiazol wurde auch unter scharfen Bedingungen nicht angegriffen und konnte unverändert zurückgewonnen werden.

Bei Reduktionsversuchen mit Zinkstaub und Ammoniumchlorid oder mit amalgamiertem Aluminiumgriess wurde aus 2-Nitrothiazol stets 2-Aminothiazol erhalten¹⁾, d. h. es gelang bisher nicht, die Reduktion auf der Hydroxylaminstufe festzuhalten.

Experimenteller Teil.

2-Nitrothiazol.

10 g 2-Aminothiazol vom Smp. 90° werden in 60 cm³ verdünnter Salzsäure (10 cm³ konz. HCl + 50 cm³ Wasser) gelöst und innerhalb einer Stunde unter kräftigem, mechanischem Rühren zu einer Lösung von 20 g Natriumnitrit in 150 cm³ Wasser zutropft, in welcher 10 g Kupfer(I, II)-sulfid²⁾ suspendiert sind. Bei Zimmertemperatur tritt alsbald eine starke Stickstoffentwicklung ein, wobei die Reaktionsmischung eine grüngelbe Farbe annimmt. Nach Beendigung des Zutropfens wird die saure Lösung zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgezogen, der Äther über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad abdestilliert. Es bleibt beim Abkühlen eine derbe, gelbe Krystallmasse von 2-Nitrothiazol, das aus siedendem Petroläther in gelben Nadeln, aus Äther in Rhomboedern vom Smp. 74–75° krystallisiert. Ausbeute 2,5 g (20% der Theorie).

4,707 mg Subst. gaben 4,83 mg CO₂ und 0,66 mg H₂O

1,30 mg Subst. gaben 0,252 cm³ N₂ (22°, 745 mm)

C₃H₂O₂N₂S Ber. C 27,69 H 1,55 N 21,53%

Gef. „ 28,00 „ 1,57 „ 21,99%

2-Nitrothiazol sublimiert im Vakuum bereits bei Zimmertemperatur. Wie alle von uns dargestellten 2-Nitrothiazolverbindungen gibt es mit alkoholischer Pikrinsäurelösung keinen Niederschlag.

Eine bessere, bis 30-proz. Ausbeute wird durch Verwendung von 20 g Natriumnitrit, 10 g Natriumhexanitrocobaltat(III) und 5 g Kupfer(I, II)-sulfid auf 10 g Aminothiazol erreicht, wobei die Reaktion wie oben beschrieben durchgeführt wird.

2-Nitrothiazol wird weder von rauchender Salpetersäure noch von 20-proz. Oleum bei 150° noch von Brom in Eisessig oder ohne Lösungsmittel angegriffen. Bei Reduktionsversuchen in wässriger Ammoniumchloridlösung mit Zinkstaub, wobei sich die Substanz allmählich unter Erwärmung löst, oder mit amalgamiertem Aluminiumgriess in Wasser geht das 2-Nitrothiazol über eine rote Stufe, sehr wahrscheinlich eine Azoverbindung, in 2-Aminothiazol über. Es konnte bisher noch keine Hydroxylaminoverbindung isoliert werden, wie dies beim Nitrobenzol unter denselben Bedingungen möglich ist.

2-Nitro-5-methylthiazol.

10 g 2-Amino-5-methylthiazol vom Smp. 96°³⁾ werden in einer Mischung von 10 cm³ konz. HCl und 50 cm³ Wasser gelöst und am Rührwerk langsam zu einer Mischung von 20 g Natriumnitrit, 10 g Natriumhexanitrocobaltat(III) und 10 g Kupfer(I, II)-sulfid in 250 cm³ Wasser gegeben. Es tritt sofort eine starke, vom sich bildenden Stickstoff herrührende Schaumentwicklung auf, die, wenn nötig, durch kleine Ätherzugaben gemässigt werden kann. Nachdem alles Amino-methylthiazol zugefügt ist, wird zweimal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösungen mit Natriumsulfat getrocknet

¹⁾ 2-Nitrothiazol konnte auch durch Hydrierung mit Raney-Nickel in Essigsäureanhydrid in 2-Acetylaminothiazol übergeführt werden (Versuche von Hrn. H. v. Babo).

²⁾ A. Hantzsch und I. W. Blagden, l. c.

³⁾ Dargestellt aus α -Brom-propionaldehyd und Thioharnstoff.

und der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand krystallisiert beim Erkalten aus. Er wird mit viel siedendem Petroläther aufgenommen, abfiltriert und stehen gelassen. Die Nitrothiazolverbindung krystallisiert beim Abkühlen in schönen gelben Nadeln vom Smp. 60–61° aus. Ausbeute 4,5 g (30% der Theorie).

4,710 mg Subst. gaben 5,75 mg CO₂ und 1,15 mg H₂O

2,592 mg Subst. gaben 0,461 cm³ N₂ (30°, 739 mm)

C₄H₄O₂N₂S Ber. C 33,33 H 2,80 N 19,43%

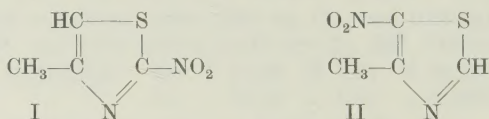
Gef. „ 33,32 „ 2,73 „ 19,48%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil der *CIBA-Aktiengesellschaft*, mikroanalytisches Laboratorium (Dr. *H. Gysel*), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt.

Zur Kenntnis von Nitrothiazolverbindungen II

In einer vorangehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über Darstellung und Eigenschaften einiger 2-Nitrothiazol-Derivate, die ausgehend von den entsprechenden 2-Aminoverbindungen erhalten werden konnten. In ganz entsprechender Weise, durch Diazotieren von 2-Amino-4-methylthiazol und Umsatz des Diazoniumsalzes mit Natriumnitrit in Gegenwart von Natrium-hexanitrocobaltat(III) und Kupfer(I, II)-sulfid, erhielten wir 2-Nitro-4-methylthiazol (I) vom Smp. 38°.

Diese Verbindung erlaubte es auch, das früher von *Nagasawa*²⁾ beschriebene Nitrierungsprodukt des 4-Methylthiazols vom Smp. 57,5°, für das die Formeln I und II zu diskutieren waren, einzuordnen und es als 4-Methyl-5-nitrothiazol (II) zu charakterisieren.



Wir stellten diese Verbindung, den Angaben von *Nagasawa*²⁾ folgend, als Vergleichspräparat her und fanden, dass sie mit Alkali — im Gegensatz zum isomeren 2-Nitro-4-methylthiazol (I)¹⁾ — keine Blaufärbung, sondern direkt Rotfärbung ergibt.

Weiterhin stellten wir in der Reihe der 2-Nitrothiazol-Derivate ausgehend vom 2-Amino-4,5-dimethylthiazol³⁾ (Smp. 83°) das 2-Nitro-4,5-dimethylthiazol dar, das nach Umkrystallisieren aus Petroläther und Vakuumsublimation den Smp. 86—88° zeigte. Mit Alkali ergab diese Verbindung — analog den übrigen 2-Nitrothiazol-derivaten — zuerst eine Grün- bzw. Blaufärbung, die nach einiger Zeit in Rot überging.

In der Absicht, 2-Nitro-4-äthylthiazol herzustellen, unternahmen wir es, ein reines, d. h. isomerenfreies 2-Amino-4-äthylthiazol⁴⁾ durch Kondensation von 1-Chlor-butanon-(2) mit Thioharnstoff zu gewinnen. Dieses Chlorketon wurde bisher⁴⁾ durch Chlorierung von

¹⁾ *B. Prijs, J. Ostertag und H. Erlenmeyer, Helv. 30, 1200 (1947).*

²⁾ *F. Nagasawa, J. Pharm. Soc. Japan 60, 219 (1940); C. 1941, II, 199.*

³⁾ *H. J. Backer und J. de Jonge, R. 60, 495 (1941); K. A. Jensen und Th. Thorsteinsson, Dansk Tidsskr. Farmac. 15, 41 (1941); C. 1941, I, 3510.*

⁴⁾ *H. J. Backer und J. de Jonge, loc. cit.; F. H. Bergeim, N. H. Coy und W. A. Lott, Am. Soc. 62, 1873 (1940).*

Methyl-äthyl-keton und anschliessende Fraktionierung der Chlorierungsprodukte erhalten. Bei dieser Art der Herstellung ergibt sich die Schwierigkeit der Abtrennung vom isomeren 3-Chlorbutanon-(2), so dass bei der Kondensation mit Thioharnstoff neben dem gesuchten 2-Amino-4-äthylthiazol noch etwas 2-Amino-4,5-dimethylthiazol sich bildet. Wir stellten 1-Chlor-butanon-(2) daher aus Propionsäurechlorid über das Diazomethylketon dar. Das daraus erhaltene 2-Amino-4-äthylthiazol zeigt den Smp. 35° , Sdp. 25 mm $147\text{--}148^{\circ}$, das Acetyl-derivat schmilzt bei $116\text{--}117^{\circ}$, das Hydrochlorid bei $85\text{--}86^{\circ 1)}$.

Bei der Überführung des 2-Amino-4-äthylthiazols in das 2-Nitro-4-äthylthiazol waren die Ausbeuten ausserordentlich schlecht. Ein Rohprodukt ergab mit Alkali gleichfalls eine blaue Färbung, die in kurzer Zeit nach Rot umschlug.

Aus der Reihe der Aryl-2-nitro-thiazole konnte ausgehend vom 2-Amino-5-phenylthiazol vom Smp. $201\text{--}202^{\circ 2)}$ eine kleine Menge des 2-Nitro-5-phenylthiazols in Form gelber Krystalle vom Smp. $120\text{--}122^{\circ}$ erhalten werden. Diese Verbindung ergibt jedoch — im Gegensatz zu den von uns dargestellten 2-Nitro-alkyl-thiazol-Verbindungen — weder mit kalter noch mit warmer Natronlauge Farb-reaktionen.

Experimenteller Teil.

2-Nitro-4-methylthiazol (I).

20 g 2-Amino-4-methylthiazol vom Smp. 42° , dargestellt aus Thioharnstoff und Chloraceton, werden in einer Mischung von 18 cm^3 konz. Salzsäure und 100 cm^3 Wasser gelöst und unter mechanischem Rühren zu einer Mischung von 40 g Natriumnitrit, 20 g Natrium-hexanitrocobaltat(III) und 20 g Kupfer(I, II)-sulfit in 250 cm^3 Wasser getropft. Nach beendiger Reaktion wird zweimal mit je 200 cm^3 Äther ausgezogen und die vereinigten Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet. Die intensiv riechende Lösung wird auf dem Wasserbad eingeeengt und der Rest des Äthers im Vakuum abgesaugt, wobei die Nitroverbindung auskrystallisiert. Nach Destillation im Vakuum ist sie geruchlos und schwach gelb. Sdp. 18 mm $128\text{--}130^{\circ}$, Smp. $36\text{--}38^{\circ}$. Die Ausbeute beträgt 2 g (8% der Theorie).

4,012 mg Subst. gaben 4,875 mg CO_2 und 1,047 mg H_2O

1,856 mg Subst. gaben $0,320\text{ cm}^3$ N_2 (25° , 741 mm)

$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 33,33 H 2,80 N 19,44%

Gef. „ 33,16 „ 2,92 „ 19,26%

Das 2-Nitro-4-methylthiazol muss bei tiefer Temperatur unter Lichtabschluss aufbewahrt werden, da es sich sonst allmählich unter Auftreten des oben erwähnten, intensiven Geruchs zersetzt.

4-Methyl-5-nitrothiazol (II).

Das von *F. Nagasawa*³⁾ beschriebene Nitro-4-methylthiazol wird durch Nitrierung von 4-Methylthiazol in 20-proz. Oleum mit Kaliumnitrat bei 160° erhalten.

¹⁾ Diese Werte entsprechen den Angaben der Literatur bis auf den Schmelzpunkt des Hydrochlorids, für welches *Bergeim, Coy* und *Lott*, l. c., Smp. $185,5\text{--}187,5^{\circ}$ angeben.

²⁾ Dargestellt von *Hrn. C. Becker* aus Phenylbromacetaldehyd und Thioharnstoff.

³⁾ *F. Nagasawa*, l. c.

Die Reaktionsmischung, 5 g 4-Methylthiazol (aus Chloraceton und Thioformamid) und 5 g Kaliumnitrat in 40 cm³ Oleum, wird 15 Minuten auf 160° erwärmt, nach dem Erkalten mit 300 cm³ Eiswasser versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die Nitroverbindung geht hierbei sofort in Form gelber Krystalle über. Sobald das Wasser farblos überdestilliert, wird unterbrochen und das Destillat mit wenig Äther ausgezogen. Nach dem Abdunsten des Äthers kann der Rückstand aus Ligroin umkrystallisiert werden. Der Schmelzpunkt liegt nach dreimaligem Umkrystallisieren bei 53–54° (Lit.¹⁾ 57,5°). Im Gegensatz zum isomeren 2-Nitro-4-methylthiazol (I) bleibt die Substanz auch bei längerem Aufbewahren völlig geruchlos.

2-Nitro-4,5-dimethylthiazol.

4 g 2-Amino-4,5-dimethylthiazol vom Smp. 81–83° werden in 20 cm³ verdünnter Salzsäure (4 cm³ konz. Salzsäure und 16 cm³ Wasser) gelöst und langsam zu einer Lösung von 10 g Natriumnitrit in 100 cm³ Wasser zuge tropft, wobei 4 g Kupfer(I, II)-sulfid portionsweise zugegeben werden. Nach beendetem Zutropfen wird zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgezogen, die vereinigten Ätherlösungen über Natriumsulfat getrocknet und der Äther bis auf ca. 10 cm³ abdestilliert. Beim Verdunstenlassen des restlichen Äthers krystallisieren grosse, gelbe Rhomboeder von 2-Nitro-4,5-dimethylthiazol aus, welche zur weiteren Reinigung im Vakuum (15 mm) bei 100° sublimiert werden. Die Ausbeute beträgt 1,2 g (25% der Theorie), der Schmelzpunkt liegt nach zweimaliger Sublimation bei 86–88°.

3,483 mg Subst. gaben 4,876 mg CO₂ und 1,166 mg H₂O

2,813 mg Subst. gaben 0,448 cm³ N₂ (26°, 739 mm)

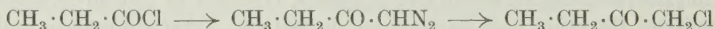
C₆H₆O₂N₂S Ber. C 37,96 H 3,82 N 17,71 %

Gef. „ 38,20 „ 3,75 „ 17,68 %

Mit Alkali zeigt die Verbindung Farbreaktionen. Es tritt zuerst eine dunkelgrüne Farbe auf, die bei starkem Verdünnen in tiefblau, bei längerem Stehen oder schneller beim Erwärmen in rot übergeht.

2-Nitro-4-äthylthiazol.

a) 1-Chlor-butanon-(2).



50 g Propionylchlorid lässt man bei 5° langsam unter Rühren zu einer Lösung von Diazomethan (aus 90 g Nitrosomethyl-harnstoff) in 1,5 Liter Äther zufließen. Vor der weiteren Verarbeitung lässt man die Reaktionsmischung eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen.

In die so dargestellte Diazomethylketon-Lösung wird sodann am Rückfluss trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wobei bald eine regelmässige Stickstoffentwicklung unter Sieden des Äthers eintritt. Nachdem die ursprünglich gelbe Lösung farblos geworden ist und die Stickstoffentwicklung aufgehört hat, wird der Äther auf dem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand, nahezu reines 1-Chlor-butanon-(2), der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 60 mm geht die Substanz zwischen 60–70° als farblose, zu Tränen reizende Flüssigkeit über. Ausbeute 30 g (50% der Theorie).

b) 2-Amino-4-äthylthiazol.

21,2 g 1-Chlor-butanon-(2) und 15,2 g Thioharnstoff werden in 150 cm³ absolutem Alkohol auf dem Wasserbad am Rückfluss erwärmt. Es tritt alsbald heftige Kondensation ein, wobei sich das Hydrochlorid des 2-Amino-4-äthylthiazols als dicker, weisser Krystallbrei ausscheidet. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Alkohol-Aceton umkrystallisiert. Smp. 85–86°, Rohausbeute 30 g (95% der Theorie).

Zur Gewinnung der freien Base wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht, zweimal mit je 150 cm³ Äther ausgezogen, die

¹⁾ F. Nagasawa, l. c.

ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und nach Verjagen des Äthers im Vakuum destilliert. Sdp. 25 mm 147—148°, Smp. 35°.

Das noch nicht beschriebene Pikrat des 2-Amino-4-äthylthiazols bildet, aus Alkohol umkrystallisiert, lange, gelbe Nadeln vom Smp. 202—204°

2,450 mg Subst. gaben 0,431 cm³ N₂ (28°, 742 mm)

C₁₁H₁₁O₇N₅S Ber. N 19,60 Gef. N 19,48%

Zur Identifizierung wurde ferner das schon bekannte Acetylderivat dargestellt, Smp. 116—117° (Lit. 117,5°¹⁾). Dieses Acetylderivat bildet ebenfalls ein Pikrat, das aus Alkohol in kleinen, gelben Blättchen vom Smp. 160—161° krystallisiert.

2,810 mg Subst. gaben 0,430 cm³ N₂ (28°, 742 mm)

C₁₃H₁₃O₈N₅S Ber. N 17,54 Gef. N 16,94%

c) 2-Nitro-4-äthylthiazol.

10 g 2-Amino-4-äthylthiazol-hydrochlorid werden in 30 cm³ Wasser gelöst und langsam zu einer Lösung von 15 g Natriumnitrit in 100 cm³ Wasser getropft. Zur Reaktionsmischung werden allmählich 10 g Kupfer(I, II)-sulfid gegeben. Nach beendetem Zutropfen wird zweimal mit je 100 cm³ Äther ausgezogen, die Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther wird bis auf einen Rest von 10 cm³ auf dem Wasserbad abdestilliert. Dieser Rest wird am Vakuum vollständig entfernt und der flüssige Rückstand, dessen Geruch an denjenigen des 2-Nitro-4-methylthiazols erinnert, im Kragenkölbchen der Destillation unterworfen. Nach fünfmaligem Destillieren unter gewöhnlichem Druck geht eine farblose Flüssigkeit über. Ein Analysenpräparat wurde nicht isoliert. Das Rohprodukt ergab auf Zusatz von verdünnter NaOH Blaufärbung, die sofort nach Rot umschlug und auf Zusatz von Säure verschwand.

2-Nitro-5-phenylthiazol.

2 g 2-Amino-5-phenylthiazol vom Smp. 201—202° werden in einer Mischung von 2 cm³ konz. Salzsäure und 8 cm³ Wasser gelöst und langsam zu einer Lösung von 5 g Natriumnitrit und 50 cm³ Wasser getropft. Dazu werden allmählich 2 g Kupfer(I, II)-sulfid gegeben. Nach beendetem Eintragen wird zweimal mit je 50 cm³ Äther ausgezogen, die roten Ätherlösungen werden mit Tierkohle gekocht und nach Abfiltrieren über Natriumsulfat getrocknet. Die nun rein gelbe Lösung wird im Vakuum vom Äther befreit und der auskrystallisierende Körper zweimal der Vakuumsublimation bei 150° unterworfen. Das 2-Nitro-5-phenylthiazol wird dabei in Form gelb gefärbter Blättchen vom Smp. 122—124° erhalten. Ausbeute 0,2 g (9% der Theorie).

4,189 mg Subst. gaben 8,050 mg CO₂ und 1,094 mg H₂O

2,010 mg Subst. gaben 0,246 cm³ N₂ (29°, 743 mm)

C₉H₆O₂N₂S Ber. C 52,42 H 2,93 N 13,59%

Gef. „ 52,44 „ 2,92 „ 13,52%

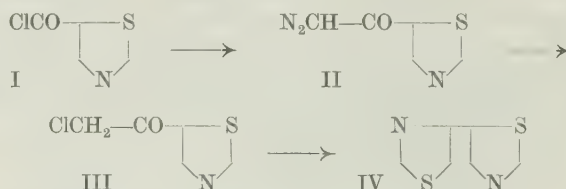
Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Ciba Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

¹⁾ F. H. Bergeim, N. H. Coy, W. A. Lott, l. c.

Über 5-Chloracetyl-thiazol

Im Zusammenhang mit strukturehemischen Untersuchungen in der Thiazolreihe interessierten wir uns für die Eigenschaften des 5-Chloracetyl-thiazols (Thiazolyl-(5)-chlormethyl-ketons) (III).

Ausgehend von Thiazol-(5)-carbonsäurechlorid (I)¹⁾ erhielten wir durch Umsatz mit Diazomethan das Thiazolyl-(5)-diazomethylketon (II). Dieses Diazoketon zeigt eine nicht normale Beständigkeit. Es kann aus verdünntem Alkohol in grossen, bis 100 mg schweren Rhomboedern erhalten werden und ist im Vakuum (12 mm) bei 60—65° unzersetzt sublimierbar. Bei schnellem Erhitzen über 90° zersetzt es sich unter Verpuffen.



Das Diazomethyl-keton liess sich durch Kochen mit Chlorwasserstoff in absolutem Alkohol zum gesuchten Chlormethylketon (III) vom Smp. 54—55° umsetzen.

Um die Struktur dieser Verbindung sicherzustellen, prüften wir die Reaktion mit Thioformamid und erhielten hierbei 4,5-Dithiazolyl (IV) vom Smp. 93—94°²⁾³⁾.

¹⁾ H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg, *Helv.* **20**, 204 (1937).

²⁾ Über 2,2'- und 4,4'-Dithiazolyl vgl. H. Erlenmeyer und E. H. Schmid, *Helv.* **22**, 698 (1939); H. Erlenmeyer und H. Ueberwasser, *Helv.* **22**, 938 (1939).

³⁾ Einige Derivate des 4,5'-Dithiazolyls wurden von E. Ochiai, Y. Tamamushi und F. Nagasawa, *B.* **73**, 28 (1940) dargestellt, die mit Hilfe einer Friedel-Crafts'schen Reaktion aus 2-Oxy-4-methylthiazol das 5-Acetylderivat erhielten, daraus durch Bromierung das 5-Brom-acetyl-derivat herstellten und dieses mit einer Reihe von Thioamiden kondensierten.

Erwähnt sei, dass das beschriebene Diazoketon (II) sich bei der üblichen Arbeitsweise nach *Arndt-Eistert*¹⁾ nicht zur Thiazol-5-essigsäure bzw. deren Amid oder Ester umsetzen liess, sondern stets wieder unverändert zurückerhalten wurde.

Experimenteller Teil.

Thiazolyl-(5)-diazomethyl-keton (II).

15 g Thiazol-5-carbonsäurechlorid (I) in 50 cm³ absolutem Äther werden bei 100° allmählich unter Rühren und Kühlung in eine ätherische Diazomethanlösung, dargestellt aus 40 g Nitrosomethylharnstoff, 100 cm³ 40-proz. KOH und 700 cm³ Äther, eingetragen. Nachdem alles Säurechlorid zugesetzt ist, wird in Abweichung von früheren Vorschriften¹⁾ das Lösungsmittel sofort vorsichtig auf dem Wasserbad entfernt, wobei der Kolben nicht über 50° erwärmt werden darf. Das so erhaltene, noch ätherfeuchte Diazoketon krystallisiert beim Abkühlen in einer Porzellanschale vollständig aus. Nach dem Trocknen auf Ton ist es zur Weiterverarbeitung genügend rein. Es kann auch aus Ligroin umkrystallisiert werden. Schmelzpunkt des reinen Diazoketons 80—82°.

Das Diazomethylketon bildet in rohem Zustand eine ziemlich beständige, orange-gelbe Krystallmasse, die sich am Licht erst nach Tagen dunkel färbt. Das aus Ligroin erhaltene Produkt bildet schwach gelbe Blättchen, die sich aber schnell unter Dunkel-färbung zersetzen.

Thiazolyl-(5)-chlormethyl-keton (III).

5 g Diazoketon (II) werden in 15 cm³ absolutem Alkohol gelöst und bei Zimmer-temperatur trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich die Lösung unter heftiger Stickstoffentwicklung zum Sieden erhitzt und ein dicker Niederschlag von bräunlichen Krystallen ausfällt. Nach dem Erkalten wird abgenußt und das entstandene Hydrochlorid des Thiazolyl-(5)-chlormethyl-ketons mit absolutem Äther ausgewaschen. Die Krystallmasse wird darauf in einen kleinen Tropftrichter gebracht, in ca. 10 cm³ Wasser gelöst, mit 5 cm³ Äther überschichtet und solange vorsichtig festes Natriumhydrogencarbonat zugesetzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr auftritt. Nach kräftigem Schütteln wird die Ätherlösung abgetrennt, das Lösungsmittel abdestilliert und der gelbe Rückstand in heissem Ligroin gelöst. Beim Abkühlen krystallisiert das Thiazolyl-(5)-chlormethyl-keton in langen, farblosen, heftig zu Tränen reizenden Nadeln vom Smp. 54—55° aus.

5,078 mg Subst. gaben 7,00 mg CO₂ und 1,24 mg H₂O

2,860 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (25°, 733 mm)

C₅H₄ONSCl Ber. C 37,16 H 2,50 N 8,67%

Gef. „ 37,62 „ 2,73 „ 8,69%

4,5'-Dithiazolyl (IV).

2 g des soeben beschriebenen Chlormethylketons (III) werden in 10 cm³ Äther gelöst, mit einem Überschuss ätherischer Thioformamidlösung versetzt und am Rückfluss im Sieden gehalten. Bald nach Beginn des Siedens zeigt sich eine zunehmende Trübung, verursacht durch das Auskrystallisieren von 4,5'-Dithiazolyl-hydrochlorid. Nach 30 Minuten wird der thioformamid-haltige Äther abdekantiert und die Reaktionsmasse mit wenig absolutem Äther nachgewaschen. Man löst sodann das Hydrochlorid in wenig Wasser, überschichtet mit Äther und neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat, wobei das freie Dithiazolyl in den Äther übergeht. Beim Abdunstenlassen des

¹⁾ F. Arndt und B. Eistert, B. 68, 200 (1935).

Lösungsmittels krystallisiert das 4,5'-Dithiazolyl in Blättern aus. Es lässt sich aus Ligroin umkrystallisieren. Smp. 93—94°, Ausbeute ca. 60% der Theorie.

4,792 mg Subst. gaben 7,50 mg CO₂ und 0,95 mg H₂O

2,530 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N₂ (24°, 740 mm)

C₆H₄N₂S₂ Ber. C 42,83 H 2,40 N 16,65%

Gef. „ 42,71 „ 2,22 „ 16,46%

Zur Charakterisierung des 4,5'-Dithiazolyls wurde durch Versetzen seiner alkoholischen Lösung mit alkoholischer Pikrinsäurelösung das Pikrat dargestellt, das, aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe Nadelchen vom Smp. 150—152° bildet. Wie die Analyse zeigt, handelt es sich um ein Monopikrat.

2,812 mg Subst. gaben 0,446 cm³ N₂ (29°, 742 mm)

C₁₂H₇O₇N₅S₂ Ber. N 17,63 Gef. N 17,51%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Curriculum vitae.

Ich, *Jörg Peter Ostertag*, von Basel und Gempen (Kt. Solothurn), wurde am 25. Oktober 1920 als Sohn des Georg Paul Ostertag, von Beruf Chemiker, und seiner Frau, Wilhelmina Frieda, geborene Mayer, in Riehen bei Basel geboren.

Ich besuchte von 1927—1931 die Primarschule in Riehen, von 1931—1938 das Realgymnasium in Basel und erhielt das Reifezeugnis nach zwei Jahren Weiterbildung am Institut Minerva in Basel im Frühjahr 1940.

Im Sommersemester 1940 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel. Seither studierte ich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät Chemie, Physikalische Chemie, Botanik und Physik.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren: H. Erlenmeyer, P. Ruggli, A. Hagenbach, W. Kuhn, M. Geiger-Huber, P. Huber. Allen meinen Lehrern bin ich zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Seit dem Wintersemester 1945/46 arbeitete ich an meiner Dissertation, die ich auf Veranlassung und unter Leitung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Prof. H. Erlenmeyer, ausführte. Für die mir dabei erteilten Ratschläge und vielseitige Hilfe möchte ich meinen tiefen Dank aussprechen.

Das Vorexamen in organischer Chemie bestand ich im Sommersemester 1943 bei Herrn Prof. H. Erlenmeyer, das Vorexamen in organischer Chemie im Sommersemester 1945 bei Herrn Prof. R. Ruggli.

